

Severity of myasthenia gravis influences the relationship between train-of-four ratio and twitch tension, and run-down of rat endplate potentials.

Anesthesiology 2016; 124(2): 369-377. doi: 10.1097/ALN.0000000000000949.

Takahashi K, Niiya T, Takada Y, Narimatsu E, Yamakage M

要旨 重症筋無力症の重症度は、臨床現場で用いられる四連反応比と単収縮力の関係性に影響を及ぼす。四連反応比の回復が単収縮力の回復を反映しない可能性が示唆され、1次シナプス間隙の拡大が一因と考えられた。

1. 重症筋無力症患者における筋弛緩状態の評価

重症筋無力症 (MG; myasthenia gravis) は抗アセチルコリン (ACh: acetylcholine) 受容体抗体により、神経筋接合部 (NMJ: neuromuscular junction) が障害される自己免疫疾患で、筋力低下および易疲労性を特徴とし、非脱分極性筋弛緩薬 (NMBAs: nondepolarizing neuromuscular blocking agents) に高い感受性を示す。筋弛緩状態のモニタリングを行っても、全身麻酔後に筋無力性クリーゼやコリン作動性クリーゼによる呼吸不全が麻酔管理の大きな問題となる¹⁾。筋弛緩状態は単収縮力 (T1) により評価されるが、継続測定は技術的に困難で、临床上は T1 との関係性が一定とされる四連反応比 (TOFR: train of ratio) で評価される²⁾。しかし、神経筋伝達能が変化した MG 患者では報告例はなく、TOFR が評価指標として適するか不明である。MG の重症度が TOFR と T1 の関係性に影響し、TOFR の回復が T1 の回復を反映しないという仮説を立て、検証した。

2. 収縮生理学的実験

重症度が異なる中等度 MG 群、重症 MG 群および sham 群を作成し、左横隔神経-横隔膜標本を用いた ROC の用量-収縮力曲線から、T1 を X% に減弱させる ROC 濃度 (IC[X]: X% inhibitory concentration of rocuronium) を求め、T1 と TOFR を測定した。IC50 投与下で、T1 の減弱率は有意な差がなかったが、TOFR は重症 MG 群で有意に高かった。MG が重症になるほど TOFR は T1 の回復を反映しない可能性が示唆された。

3. 電気生理学的実験

ROC 非投与下では、重症 MG 群において微小終板電位 (MEPP: miniature endplate potential) の振幅は有意に低く、頻度は有意な差がなかった。MEPP の

振幅は T1 に強く影響する postsynaptic function を、頻度は TOFR に強く影響する presynaptic function を反映するため、MG の重症度が高い程、postsynaptic function が強く障害されることを示す。重症 MG 患者では ROC 非投与下の TOFR 減弱は、より大きな T1 減弱が存在する可能性が示唆された。

ROC 投与下 (IC50) で、終板電位 (EPP: endplate potential) の振幅は ROC 非投与下に比べ、全ての群で有意に減弱した。sham 群と中等度 MG 群において、IC50 での EPP の rundown と ACh 放出素量 (QC: quantal content) は、ROC 非投与下のそれらと比べ有意に低かったが、重症 MG 群では差はなかった。このことは、IC50 における ROC が EPP の振幅を減弱させる作用性は 3 群で同程度に認めるが、ROC が rundown を強調させる、または QC を減少させる作用性に関しては重症 MG 群で他の 2 群に比べ小さいことを示す。EPP の振幅の減弱は ROC による postsynaptic function の減弱を、EPP の rundown の強調および QC の減少は presynaptic function の減弱を反映するため、重症 MG において ROC が presynaptic function より postsynaptic function を強く減弱することを示し、ROC 投与下において、重症 MG 群で TOFR の回復が T1 の回復を反映しない一因と考えられた。

4. 形態学的実験

中等度および重症 MG 群の NMJ で、シナプス膜破壊によるシナプス後膜の平板化が観察された。1次シナプス間隙は重症 MG 群において、有意に拡大していた。シナプスの間隙の拡大は postsynaptic function 低下に強く影響するため、シナプス間隙の拡大が重症 MG 群で ROC 非投与下において presynaptic function より postsynaptic function が強く障害され、ROC が presynaptic

Fig. 1

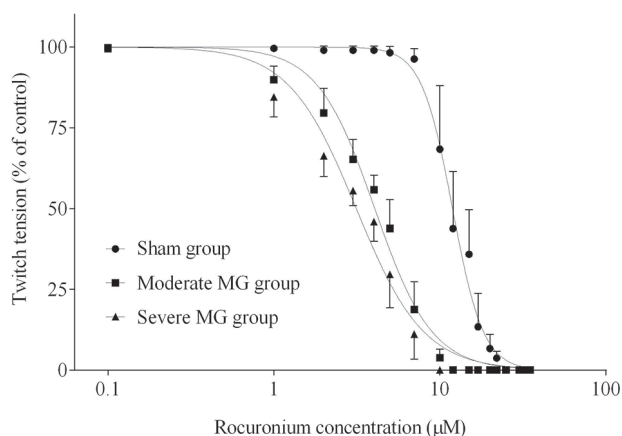


Fig. 2

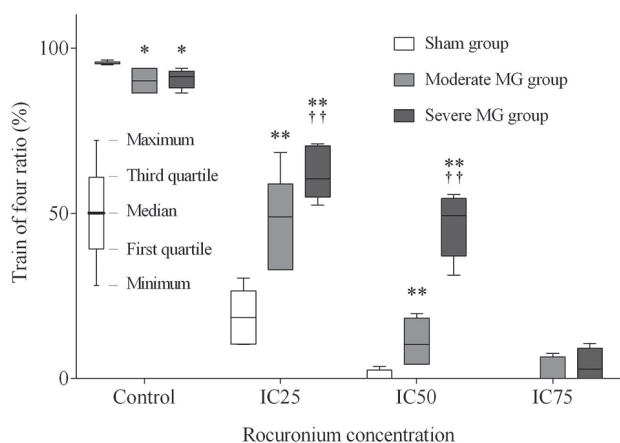


Fig. 3

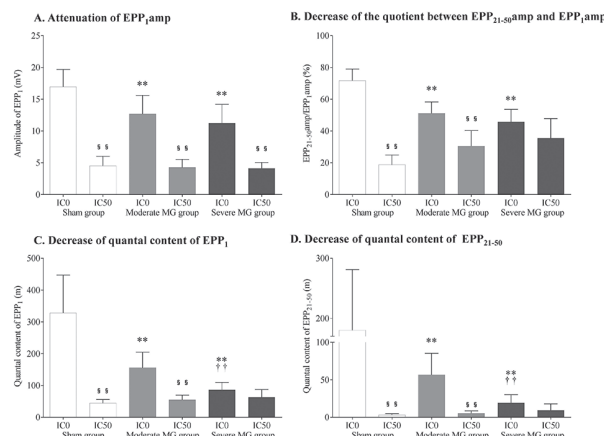
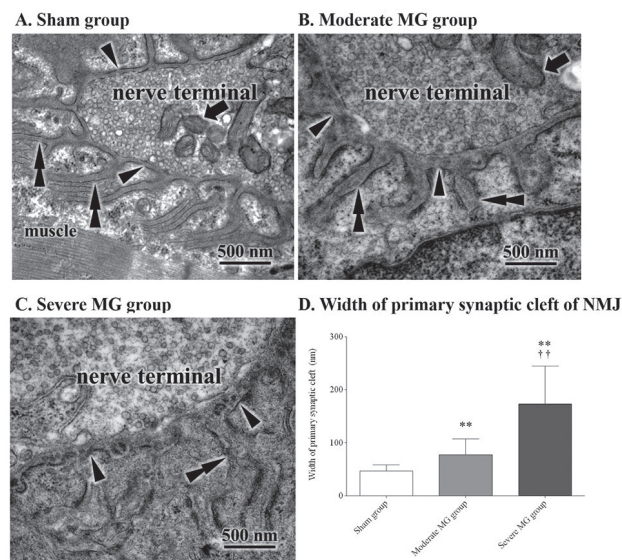


Fig. 4



- 重症筋無力症 (MG) の重症度が高くなるほど、ロクロニウム (ROC) による単収縮力 (T1) 減弱作用が強くなる。
- T1 を 50% 減弱させる ROC 濃度 (IC50) 投与下において、四連反応比 (TOFR) は重症 MG 群で有意に高い。
- IC50 での EPP の rundown と ACh 放出素量 (QC : quantal content) は、sham 群と中等度 MG 群において、ROC 非投与下と比べ有意に低かったが、重症 MG 群では有意な差を認めない。
- 中等度および重症 MG 群の神経筋接合部 (NMJ) で、シナプス後膜が平板化し、1 次シナプス間隙は重症 MG 群で有意に拡大している。

function より postsynaptic function に強く作用する一因と考えられた。

5. 重症筋無力症患者における四連反応比を用いた筋力評価の危険性について

MG の重症度は TOFR と T1 の関係性に影響し、TOFR の回復が T1 の回復を反映しないという仮説が実証された。重症 MG における 1 次シナプス間隙の拡大により ROC が presynaptic function と比較して postsynaptic function を強く減弱することが一因と考えられた。重症 MG 患者では、NMBAs による筋弛緩状態の TOFR に

よる評価は、T1 の回復を過大評価する可能性が示唆された。

6. 参考文献

- Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD: Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56:17-22
- Ali HH, Savarese JJ: Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology* 1976; 45: 216-249

高橋 和伸

札幌医科大学医学部麻酔科学講座 助教